



**Fakulta vojenského  
zdravotnictví**

**Katedra  
radiobiologie**

POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

MGR. MARTIN ANDRŠ

DOKTORSKÁ DISERTAČNÍ PRÁCE

S NÁZVEM

## **Investigation of compounds affecting the neoplastic cell changes**

Disertační práce je zpracována ve formě stopadesátistránkového anglického souhrnu, následují citace a krátké shrnutí v českém jazyce, souhrn publikací a na závěr jsou vloženy čtyři publikace, které jsou klíčovou částí předložené dizertace. Ve všech čtyřech přiložených publikacích je pan magistr prvním autorem. IF přiložených publikací se pohybuje od 3,186 do 5,447; což koresponduje s vysokou kvalitou vědecké komunity na Katedře toxikologie, jíž je pan magistr součástí a současně naznačuje i vysokou kvalitu předložené doktorské práce. Uvedené publikace prošly přísným recenzním řízením, a proto bych v následující části hodnotila zejména předložený souhrn.

### **HODNOCENÍ SOUHRNU:**

Téma disertační práce je široce zaměřeno: od obecné charakteristiky onkologických onemocnění přes léčbu této nosologické jednotky včetně podkapitoly s lékovou rezistencí. Práce popisuje také změny na subcelulární úrovni, kde vlivem endogenních a vnitřních faktorů dochází ke strukturálním změnám na molekule dvoušroubovice DNA, navazuje pak typy reparačních mechanismů DNA a upozorňuje, že i přes nové strategie léčby onkologických onemocnění, je stále upřednostňována klasická léčba pacientů metodou radioterapie a chemoterapie, která však s sebou přináší závažná poškození DNA zdravých tkání. Proto je v současné době trendem odhalit mechanismy DNA reparace, dále buněčné odpovědi na toto poškození DNA a využít znalosti o kontrolních bodech buněčného cyklu a programované buněčné smrti v moderní léčbě onkologických onemocnění. I z tohoto důvodu se

autor dále zabývá vývojem známých inhibitorů i nově nasyntetizovaných inhibitorů. Nejde jen o samoúčelnou syntézu nových sloučenin, ale i o jejich preklinické testování na buněčných liniích a zvířecích modelech. Z obsahu disertační práce lze odvodit vysokou aktuálnost předloženého tématu.

V souhrnu jsou uvedeny tři cíle: První cíl nedává smysl, asi zde chybí „development of“. V dalším cíli Mgr. Andrš vypracoval shrnutí týkající se designu a syntézy nových kinázových inhibitorů a v závěru odvodil vztah mezi strukturou a aktivitou nasyntetizovaných inhibitorů na buněčných liniích. Všechny tři stanovené cíle práce byly splněny. Zejména ve třetím cíli byl porovnáván na základě naměřených dat vztah mezi strukturou jednotlivých modifikací a jejich účinkem. Tento úkol řešil předkladatel práce s pomocí týmu prof. Řezáčové z LF HK na širokém panelu buněčných linií.

Jak vyplývá z předložené práce, do závěrečného testování prošlo 25 caffeinových derivátů, dvě generace na bázi Quinazolinu-4 a 37 nasyntetizovaných proteinů odvozených od purinu a pyrimidinu.

Nejvíce perspektivní sloučeniny jsou stabilní, aktivní látky, rozpustné ve vodě a chemosenzitivní, což umožňuje jejich budoucí využití v onkologické léčbě. Další biologické testování, zahrnující „profilaci biochemické inhibice“ a „screening protein kináz“ probíhá v současné době.

Výsledky disertační práce jsou přehledně zpracovány do grafů a obrázků. Oponent by přivítal v části diskuse, týkající se chemické syntézy, více komentářů týkajících se filozofie struktury derivátů než pouhého popisu problémů se syntézou.

Publikační činnost doktoranda vztahující se k tématu disertační je uvedena v předkládané disertační práci.

#### OTÁZKY OPONENTA:

1. Lze na základě testování Vašich derivátů na buněčných liniích zpětně strukturálně odvodit díky které determinantě (nebo její absenci) vykazovaly nové deriváty vyšší viabilitu narozdíl od ostatních?
2. Proč např. sloučenina **33a** nebyla testována na buněčných liniích – jaký byl klíč pro výběr testování viability nasyntetizovaných sloučenin?
3. Plánujete využít znalosti např. o hydrofobní substituci, vyšší solubilitě látek apod. při designu nových derivátů?
4. V případě příznivých výsledků z biologického testování derivátů, jaká je Vaše představa formy podání onkologickým pacientům?

#### ZÁVĚR:

**DISERTAČNÍ PRÁCE SPLŇUJE PODMÍNKY UVEDENÉ V § 47 ODS. 4 ZÁKONA. MGR. MARTIN ANDRŠ PROKÁZAL ZPŮSOBILOST K SAMOSTATNÉ VĚDECKÉ PRÁCI. DOPORUČUJI PŘEDLOŽIT DISERTAČNÍ PRÁCI K OBHAJOBĚ.**



V Hradci Králové, 13.11.2017

plk. gšt. Doc. MVDr. Zuzana Šinkorová, Ph.D.